



TITLE:

Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis.(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Sokai, Akihiko

CITATION:

Sokai, Akihiko. Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis.. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19573>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	祖 開 暁 彦
論文題目	Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis (マトリックスメタロプロテアーゼ-10 は特発性肺線維症の新規バイオマーカーである。)		
(論文内容の要旨)			
【背景】			
<p>間質性肺炎は過敏性肺炎や薬剤性肺炎など何らかの原因を認めるものと、原因不明な特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)などに分類される。特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は IIPs の約 60%程度を占め、平均生存期間が 3-5 年の予後不良な疾患である。IPF の進行速度や予後は症例により異なるが、その予測は肺移植を含めた治療方針の決定上重要である。これまでに、血清バイオマーカーとして Krebs von den Lungen-6 (KL-6)や surfactant protein-A (SP-A)、matrix metalloproteinase-7 (MMP-7)などが予後予測の指標となりえるといった報告があるが、確立されたものはない。</p> <p>MMP は活性部位に亜鉛基をもつプロテアーゼ群であり、細胞外マトリックスの分解、再構成を主とし、細胞の分化や増殖を制御するなど多くの機能を有する。MMP-1 や MMP-7 などいくつかの MMP が IPF のバイオマーカーとなりうる可能性が報告されているが、どの MMP が重要であるかは明らかとなっていない。本研究は、IPF に関して未評価であった MMP-10 を含め、網羅的に MMP のバイオマーカーとしての有用性を検討した。</p>			
【方法】			
<p>京都大学病院呼吸器内科を受診した 57 名の IPF 患者を対象に、マルチプレックス法を用いた血清の MMP 濃度の測定と肺機能検査、6 分間歩行試験、血液ガス検査を施行し、それら生理学的指標と血清 MMP の濃度の関連を評価した。慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者 20 名と健常者 15 名をコントロール群とし、血清 MMP 濃度の比較を行った。また、IPF57 名のうち 25 名で気管支肺泡洗浄(BAL)を施行しており、BAL 液の MMP 濃度と血清 MMP 濃度との関連を評価した。</p> <p>肺機能の悪化、呼吸不全による入院、もしくは死亡を臨床的悪化と定義し、半年以内に発生した臨床的悪化と生存率を評価した。</p> <p>MMP-10 の局在を調べるために、IPF と器質化肺炎(OP)の肺標本を用いて免疫染色を行い、比較した。</p>			
【結果】			
<p>IPF 群は健常コントロール群と比較して血清 MMP-1, -2, -7, -8, -10, -12 の濃度が有意に上昇しており、COPD では健常者と比較して MMP-12 のみが上昇していた。IPF において、血清 MMP-7 が%FVC、%DLco と有意に相関し、血清 MMP-10 は%FVC、%DLco、6 分間歩行距離、6 分間歩行試験中の SpO₂ 最低値、動脈血液ガス中の酸素分圧と有意な負の相関を有していた。血清 MMP-7 と MMP-10 の濃度は、それぞれの BAL 液濃度と有意な相関を示した。さらに、半年以内の臨床的悪化と全生存に関して、血清 MMP-10 は有意な予測因子で</p>			

<p>あった。コントロール組織と比較して、IPF 患者の肺組織では肺胞マクロファージと肺胞上皮細胞により強く MMP-10 が発現していた。</p> <p>【結論】</p> <p>IPF において血清 MMP-10 は疾患重症度を反映し、病勢の進行を予測する新しいバイオマーカーと考えられる。</p>
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>特発性肺線維症(IPF)は一般的に予後不良な疾患であるが、進行速度や予後は症例により異なる。その予測は治療方針の決定上重要であるが、十分に確立された血清バイオマーカーはない。本研究では、IPF における MMP のバイオマーカーとしての有用性を検討した。</p> <p>IPF 患者 57 例を対象に血清の MMP 濃度を網羅的に測定し、生理学的指標との関連を検討した。慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者 20 名と健常者 15 名をコントロール群とし、血清 MMP 濃度の比較を行った。半年以内の臨床的悪化と生命予後を評価した。IPF と器質化肺炎(OP)の肺標本を用いて免疫染色を行い、MMP-10 の局在を検討した。</p> <p>IPF 群では、健常コントロール群や COPD 群と比較して血清 MMP-2、MMP-7、MMP-10、MMP-12 が有意に上昇していた。IPF において、血清 MMP-10 は%FVC、%DLCO などの生理学的指標と有意な負の相関を有していた。さらに、半年以内の臨床的悪化と全生存に関して、血清 MMP-10 は有意な予測因子であった。OP 組織と比較して、IPF 患者の肺組織では肺胞マクロファージと肺胞上皮細胞により強く MMP-10 が発現していた。</p> <p>IPF において、血清 MMP-10 は疾患重症度と予後を反映する新しいバイオマーカーと考えられた。本研究は、IPF の予後予測と治療方針の決定に寄与するところが大きい。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降